Kontrollierte Doppelblindstudie zur Frage einer möglichen Interaktion von GLUCAMETACIN mit einer laufenden Antikoagulantientherapie mit PHENPROCOUMON

Christoph Klatt

Diss. München
1984

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Kontrollierte Doppelblindstudie zur Frage einer möglichen Interaktion von GLUCAMETACIN mit einer laufenden Antikoagulantientherapie mit PHENPROCOUMON

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christoph Klatt
aus Julbach
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Hess
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. Zöllner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	10. 7. 1984

Inhaltsübersicht

I.	EINLEITUNG	Seite 1
	a. PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN	4
II.	a. PATIENTEN	10
	b. METHODEN	13
III.	STATISTIK	13
IV.	ERGEBNISSE	15
	a. Thromboplastinzeit	17
	b. Fibrinogenwerte	17
	c. Plättchenaggregation	18
	d. PHENPROCOUMON-Verbrauch	19
	e. Nebenwirkungen	21
V.	DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	22
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	26
VII.	TABELLEN	27
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	43
IX.	LEBENSLAUF	54

I. EINLEITUNG

Vor ca. zwei Jahrzehnten begann man die Möglichkeiten von Wechselwirkungen zwischen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln näher zu beachten. Seitdem hat das Interesse an dem Phänomen der Interaktionen rasch zugenommen und in den letzten Jahren einen Höhepunkt erreicht. Es wurden umfangreiche Bücher, Listen und Tabellen zusammengestellt, in denen Informationen über vorkommende Interaktionen gegeben wurden.

Leider haben alle diese Darstellungen einen relevanten Schwachpunkt: sämtliche Zusammenstellungen erfolgten nämlich häufig ohne adäquate klinische Wertung. Tausende von schlecht dokumentierten Interaktionen, die sich teilweise auch auf Einzelbeobachtungen gründeten oder aber aus Tierexperimenten stammten, wurden in diese Übersichten aufgenommen. Teilweise wurde das Problem jedoch auch überbewertet (2), im Normalfall sollte der Arzt auf jede Mehrfachmedikation verzichten. Das ist oftmals aber nicht möglich, denn es ist durchaus keine Seltenheit mehr, daß sich bei Patienten, die unter einer oralen Langzeittherapie mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ stehen, gleichzeitig Krankheitserscheinungen einstellen, die den Einsatz z.B. eines Antiphlogistikums nötig machen. Nach statistischen Unterlagen erhalten heutzutage viele Patienten auf Grund von therapeutischen Notwendigkeiten im Durchschnitt sogar schon bis zu 3 Medikamente nebeneinander (15),

womit sich zwangsläufig die Zahl der möglichen Nebenwirkungen durch das Risiko der Interaktionen zwischen den einzelnen Pharmaka erhöht.

Von allen eingesetzten Arzneimitteln wurden die häufigsten und wichtigsten Wechselwirkungen im Zusammenhang mit oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp beobachtet, das Verständnis der Mechanismen von Arzneimittelinteraktionen ist gerade bei dieser Substanzgruppe soweit fortgeschritten, daß sie als Modell für das Phänomen der Arzneimittelinteraktionen überhaupt angesehen werden kann (18).

Von den im therapeutischen Gebrauch befindlichen Cumarinderivaten betrifft die überwiegende Zahl der Interaktionen die Substanzen WARFARIN und PHENPROCOUMON, wobei die Ergebnisse von Befunden mit diesen beiden Substanzen in fast allen Fällen austauschbar sind, d.h. relevante Interaktionen mit dem einen Medikament sind auch für das andere nachweisbar (32).

Welcher Art können nun diese Arzneimittelwechselwirkungen sein:

1.) Resorptionshemmung
2.) Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung
3.) Hemmung oder Induktion des metabolisierenden Enzymsystems

4.) Beeinflussung von Synthese oder Abbau der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (18)

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß auch Cumarine selbst in der Lage sind, die Metabolisierung anderer Pharmaka hemmend zu beeinflussen, was jedoch nicht Gegenstand dieser Untersuchung war.

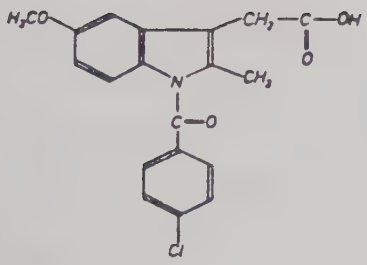
Auf Grund der o.a. Mehrfachmedikationen und der sehr engen therapeutischen Breite der Cumarine war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, zu prüfen, ob die Komedikation des neuen nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) GLUCAMETACIN mit dem Cumarin-Derivat PHENPROCOUMON möglicherweise interferiert.

a. PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN

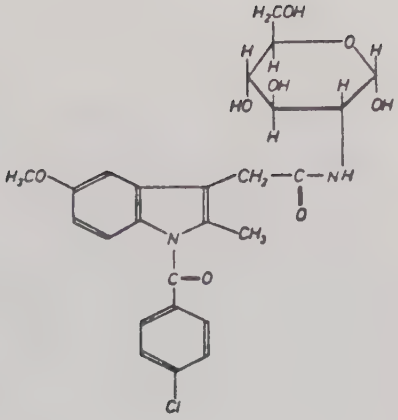
GLUCAMETACIN

Einer der ältesten Vertreter aus den Medikamentengruppen zur derzeitigen Behandlung rheumatischer Erkrankungen (Kortikosteroide, ACTH, nichtsteroidale Antirheumatika - NSAR) ist das INDOMETACIN. 1963 in die Rheumatherapie eingeführt, hat es auf Grund seiner gesicherten klinischen Wirksamkeit bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises schnell weltweit Ruhm erlangt. Es ist heute die Substanz, über welche die meisten therapeutischen Erfahrungen und die umfangreichsten Dokumentationen vorliegen. In der medikamentösen Therapie rheumatischer Erkrankungen ist INDOMETACIN heute zu einem "Standardpräparat" geworden, gegenüber dem neue NSAR erst einmal ihren Wert beweisen müssen (11, 14, 48, 52).

Da der Einsatz von INDOMETACIN durch die bekannten unerwünschten Nebenwirkungen häufig begrenzt ist, liegt es nahe, Substanzen mit günstigerem Verhältnis von Wirksamkeit zu unerwünschten Wirkungen zu suchen. Eine derartige, von INDOMETACIN abgeleitete Substanz ist das in dieser Studie geprüfte GLUCAMETACIN. Es ist ein D-Glukosamin-Indolessigsäurederivat und wurde aus dem INDOMETACIN dadurch entwickelt, daß dessen Säuregruppe mittels amidgebundenem Glukosamin blockiert wurde.



INDOMETACIN



GLUCAMETACIN

In tierexperimentellen Untersuchungen (34, 35) konnte nachgewiesen werden, daß GLUCAMETACIN nach enteraler Verabreichung - wahrscheinlich durch chemische Umwandlung während der Darmwandpassage - als INDOMETACIN resorbiert wird und somit als solches antiphlogistisch und analgetisch wirksam ist, demnach handelt es sich bei GLUCAMETACIN um ein Prodrug von INDOMETACIN. Allerdings unterscheidet sich GLUCAMETACIN infolge seiner protrahierten Resorption deutlich vom reinen INDOMETACIN.

Nach oraler Gabe von GLUCAMETACIN beim Menschen konnte in Untersuchungen zum Metabolismus zu keinem Zeitpunkt im Serum GLUCAMETACIN, sondern nur INDOMETACIN und seine Metaboliten nachgewiesen werden (33, 36, 38). Auch im Serum und Urin von Tieren (Ratten, Hunde) wurden

nach oraler GLUCAMETACIN-Verabreichung neben INDOMETACIN die gleichen Metaboliten wie nach oraler INDOMETACIN-Gabe, nämlich Desmethylindometacin und Methoxymethylindolessigsäure, gefunden. Die tierexperimentellen Befunde lassen sich demnach ohne Einschränkung auf den Menschen übertragen. Damit ist o.a. Aussage über GLUCAMETACIN als Prodrug von INDOMETACIN nochmals bestätigt.

Nach wissenschaftlichen Untersuchungen (26, 37)beträgt die Bioverfügbarkeit von INDOMETACIN nach oraler GLUCAMETACIN-Gabe beim Menschen etwa 40%, INDOMETACIN besitzt nach oraler Verabreichung eine 100%ige Bioverfügbarkeit (11), somit entsprechen 50 mg INDOMETACIN der oralen Applikation von 140 mg GLUCAMETACIN.

Ein relevanter Unterschied wurde bei der Bestimmung der maximalen Plasmaspiegel von INDOMETACIN nach einmaliger oraler Gabe von GLUCAMETACIN bzw. INDOMETACIN gefunden: die für INDOMETACIN lagen deutlich höher. Unter GLUCAMETACIN waren diese maximalen Plasmaspiegel erst nach 24 bis 33 Stunden erreicht, nach INDOMETACIN-Gabe jedoch schon nach 1,4 bis 1,8 Stunden (26, 37, 39). Diese deutlichen Differenzen der INDOMETACIN-Kinetik nach Verabreichung beider Substanzen lassen vermuten, daß die Ursache für die gehäuften unerwünschten Wirkungen nach oraler INDOMETACIN-Applikation in den starken Oszillationen der Plasmaspiegelverläufe mit schneller und starker Anflutung

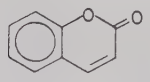
und sehr hohen Gipfeln zu suchen ist.

Nach vierwöchiger oraler Behandlung mit GLUCAMETACIN (420mg/die) bei Patienten mit entzündlichen bzw. degenerativen Gelenkerkrankungen wurden Plasmaspiegel zwischen 650 ng/ml und 1334 ng/ml gemessen (41, 42), die sich von denen der Patienten mit einer gleich langen INDOMETACIN-Therapie (150mg/die) nicht signifikant unterschieden. Diese Werte stimmen mit Literatur-Befunden über Plasmaspiegel nach oraler INDOMETACIN-Applikation überein (11, 19) und bestätigen die Befunde einer fehlenden Kumulation nach GLUCAMETACIN-Gabe auch bei längerer Therapie. In diesen Untersuchungen ließen sich neben den bekannten starken Schwankungen der INDOMETACIN-Plasmaspiegel (9), in Übereinstimmung mit Literaturbefunden (1, 19, 25, 43, 44), auch fehlende Zusammenhänge zwischen der Höhe der gemessenen Plasmaspiegel und den erwünschten (Wirksamkeit) bzw. unerwünschten (Nebenwirkungen) der Medikation nachweisen (22, 23, 24, 37).

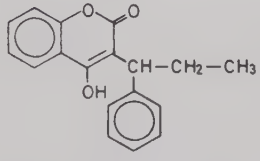
Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2\ el}$) von GLUCAMETACIN beträgt nach achttägiger oraler Verabreichung (3 x 140mg/die) 8.7 Stunden, sie unterscheidet sich damit erwartungsgemäß nicht von der von INDOMETACIN (9.0 Stunden, 3 x 50mg/die) (40).

PHENPROCOUMON

PHENPROCOUMON ist ein Cumarin-Derivat und wirkt offenbar auf Grund seiner Strukturähnlichkeit mit dem Vitamin K, das für die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X in der Leber wichtig ist. Diese Cumarin-Derivate hemmen kompetitiv K-Vitamine bei der Bildung von Prothrombin aus einer inaktiven Vorstufe. Als Vitamin-K-Antagonisten werden sie als indirekte Antikoagulantien bezeichnet. Ein Vergleich der Strukturformeln von Cumarin und PHENPROCOUMON zeigt eine gewisse Verwandschaft der beiden Stoffe.



CUMARIN



PHENPROCOUMON

Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, daß Cumarin-Derivate Vitamin K aus seiner Apoenzym-Bindung verdrängen und dadurch die γ-Carboxylierung von Glutaminsäuren in Gerinnungsfaktoren unterbleibt. Dieser Mechanismus erklärt, warum die Wirkung dieser Präparate nicht sofort, sondern erst nach einer Latenz von

1 - 3 Tagen eintritt. So lange dauert es, bis die Proteine des Prothrombinkomplexes aufgebraucht sind.

Nach oraler Gabe werden Cumarin-Derivate im Intestinaltrakt gut, jedoch nicht vollständig resorbiert, bis zu 1/3 der Dosis werden über den Darm ausgeschieden. Sie werden so gut wie vollständig an Plasmaproteine gebunden, ihre metabolische Elimination ist demnach äußerst gering: zwischen 5% und 50% einer therapeutischen Dosis werden täglich metabolisch eliminiert. Genetisch bedingte Schwankungen sind der Grund dafür, daß Antikoagulantien vom Cumarin-Typ individuell dosiert werden müssen. Eine Überwachung der Behandlung ist durch Bestimmung des Quick-Wertes (Thromboplastinzeit in %) möglich, der in einem Bereich von 15% - 30% liegen soll.

11. a. PATIENTEN

Für die Prüfung war ein Kollektiv von 20 Patienten vorgesehen, die unter einer Antikoagulantien-Langzeitbehandlung mit Marcumar^{R} (PHENPROCOUMON) standen. Sie sollten - je zur Hälfte - doppelblind und nach randomisierter Zuordnung GLUCAMETACIN (3 x 140mg/die) bzw. ein gleich aussehendes und gleich schmeckendes PLACEBO-Präparat jeweils 3 Wochen erhalten (Tabelle 1).
Diese Medikation wurde zusammen mit der laufenden PHENPROCOUMON-Behandlung gegeben. Die Diagnosen, die zur Einleitung der Antikoagulantien-Langzeittherapie führten, waren periphere arterielle und venöse Durchblutungsstörungen mit im Mittel pathologisch erhöhtem Plättchenaggregations-Test (PAT) nach Breddin (3).

Auf Grund der ungewöhnlich langen Plasmahalbwertzeit von PHENPROCOUMON mit 150 Stunden, wurden nur solche Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die mindestens schon 25 Tage (vier Halbwertzeiten) lang unter oraler PHENPROCOUMON-Behandlung standen. Bei ihnen war der therapeutische Bereich erreicht - nachgewiesen anhand der Thromboplastin-Werte (Quick-Test)-, ihre Erhaltungsdosis war mittlerweile gefunden.

Insgesamt wurden 26 Patienten in die Studie einbezogen, da vorzeitig aus der Prüfung ausscheidende Patienten durch den jeweils nächsten Fall ersetzt werden sollten.

19 Patienten absolvierten die Studie wie geplant, die übrigen Patienten fielen aus organisatorischen Gründen (Nr. 18/1, 20/1, 20/2) bzw. wegen des Auftretens subjektiv genannter Nebenwirkungen (Nr. 12, 13, 14, 18) aus.

Von diesen 19 Patienten erhielten 10 das nicht steroidale Antirheumatikum GLUCAMETACIN und 9 das PLACEBO-Präparat. Die Befundung eine Woche nach Beendigung der GLUCAMETACIN- bzw. PLACEBO -Medikation basierte ebenfalls auf diesen 19 Patienten.

Für den Patienten Nr. 24 konnte am Ende der Studie kein Ersatz gefunden werden, in 3 Fällen (Nr. 18, 20 und 25) wurden wegen Ausfalls am ersten Untersuchungstag keine Dokumentationsbögen ausgefüllt. Daher verblieben für die biometrische Auswertung der Befunde für die beiden ersten Untersuchungstermine (Tag 0 und Tag 7) 23 Patienten und für die beiden letzten Untersuchungen (Tag 14 und Tag 21) 19 Fälle. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Patienten, die aus der Prüfung ausgeschieden bzw. durch andere ersetzt wurden und die Gründe für den Ausfall. Die Diagnosen aller in die Untersuchung einbezogenen Patienten ist aus Tabelle 2 ersichtlich. Das Randomisierungsschema inklusive der ersetzten Patienten ist in Tabelle 1 dargestellt.

Zur rechtlichen Absicherung wurden alle Patienten

vor Beginn der Studie über Wesen, Bedeutung sowie Tragweite dieser klinischen Prüfung aufgeklärt. Sie hatten ihre Zustimmung zur Teilnahme - da es sich nicht um einschlägig kranke Probanden handelte - entsprechend §40 AMG schriftlich erklärt (10).

b. METHODEN

Die Komedikation mit GLUCAMETACIN bzw. PLACEBO wurde während 21 Tagen vorgenommen, da die Folgen nicht erwarteter pharmakokinetischer Interaktionen eventuell erst nach 2-3 Wochen der kombinierten Gabe auftreten können. Vor der ersten Applikation von GLUCAMETACIN bzw. PLACEBO als auch nach 1-, 2- und 3-wöchiger Behandlung wurden zur Feststellung einer möglichen Wechselwirkung zwischen GLUCAMETACIN und PHENPROCOUMON bei sämtlichen Patienten die Thromboplastinzeit (Quick-Test, %), das Fibrinogen im Serum (nach Clauss in mg %), der Plättchenaggregations-Test nach Breddin (PAT, I + II = normal, III - V = pathologisch) sowie der PHENPROCOUMON-Verbrauch (Mittelwert für die einzelnen Therapiewochen bzw. Tage in mg/die) bestimmt.

Sämtliche o.a. Parameter wurden eine Woche nach Beendigung der 3-wochigen Medikation mit GLUCAMETACIN bzw. PLACEBO einer weiteren Untersuchung unterworfen, um etwaige Änderungen der Prüfparameter nach Wegfall der Prüfmedikation, aber Beibehaltung der PHENPROCOUMON-Behandlung erfassen zu können.

Die während der laufenden Studie von den Patienten spontan geäußerten unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) wurden registriert und sind aus Tabelle 14 ersichtlich.

III. STATISTIK

Die Auswertung der erhaltenen Werte erfolgte anhand einer statistischen Bearbeitung mittels deskriptiver Methoden und folgender analytischer Verfahren: verbundener T-Test und Split-Plot-Varianz-Analyse. Die entsprechenden t-Werte wurden bei den jeweiligen Ergebnissen angegeben.

Das Ziel dieser vorliegenden Studie war eine Bestätigung der Nullhypothese, deshalb wurden sämtliche Teste aus statistischen Gründen auf dem Niveau $\alpha = 0{,}10$ entschieden.

IV. ERGEBNISSE

Insgesamt konnten von den 26 für diese Studie ausgewählten Patienten (inklusive der ersetzten Fälle) 23 Fälle ausgewertet werden. Bei den 3 restlichen Patienten mußte aus organisatorischen Gründen (Nr. 20 und 25) sowie wegen gastrointestinaler Beschwerden (Nr. 18) die Prüfung vorzeitig abgebrochen werden.

Das Gesamtkollektiv der Studie bestand aus 21 Männern und 2 Frauen im Alter zwischen 37 und 75 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 60,9 Jahren. Wie aus den weiteren Daten in Tabelle 4 ersichtlich hatte die GLUCAMETACIN-Gruppe ein etwas höheres mittleres Alter und Gewicht als die PLACEBO-Gruppe, dies war jedoch, wie die Ergebnisse zeigen, von keiner ausschlaggebenden Bedeutung. Die statistische Verteilung des Alters und Geschlechts aller in die Studie miteinbezogenen Patienten ist aus Tabelle 5 ersichtlich.

Bei Testbeginn standen 23 Patienten zur Verfügung, von ihnen erhielten 11 das GLUCAMETACIN-Präparat und 12 das PLACEBO-Präparat. Im weiteren Verlauf des Prüfzeitraumes fielen jedoch einige Patienten aus, in der zweiten Hälfte der Studie kamen nur noch 10 Patienten unter GLUCAMETACIN und 9 unter PLACEBO zur Auswertung. Auf Grund dieser Tatsache wurden die untersuchten Variablen für eben diese 19 Patienten ausgewertet (Tabelle 6-9), um einen objektiven Vergleich gerade

derjenigen Patienten durchführen zu können, die während der gesamten 3-wöchigen Therapie sowie der anschließenden 1-wöchigen alleinigen PHENPROCOUMON-Behandlung zur Verfügung standen.

a.) Thromboplastinzeit (Quick-Test, %)

Der Quick-Wert wurde bei allen Patienten am ersten Tag jeder Therapiewoche kontrolliert, er lag während der gesamten Beobachtungszeit in beiden Behandlungskollektiven im therapeutisch optimalen Bereich (12, 13, 17) zwischen 15 und 30%. Während der Behandlungsperiode wurde in beiden Gruppen ein Absinken des Wertes um ca. 10% registriert, bei der PLACEBO-Gruppe ist dieser Abfall sicher signifikant ($p = 0.007$), hat jedoch keine klinische Relevanz. Insgesamt konnte zwischen beiden Medikationen kein klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 10, Abb. 1).

b.) Fibrinogenwerte (mg%)

Bei allen Patienten wurden die Fibrinogenwerte in mg% nach Clauss (6) jede Woche gemessen, diese Werte wurden auch zur statistischen Auswertung herangezogen. Aus Tabelle 11 und Abb. 2 ist ersichtlich, daß die Ausgangswerte beider Behandlungsgruppen eindeutig im Referenzbereich (32) liegen und mit 295 bzw. 285 mg% sogar fast identisch sind. Die Schwankungen beider Werte während der 3-wöchigen kombinierten Behandlung waren in beiden Patientengruppen nur gering und hatten ebenfalls keine klinische Relevanz (Tabelle 11, Abb. 2).

Bei einem Patienten (13/22) kam es nach siebentägiger Behandlung zu einem deutlichen Anstieg des Fibrinogenwertes von 319 auf 455 mg%, was allerdings nicht als pathologische Nebenwirkung aufgefaßt wurde, da auch dieser Wert noch eindeutig im Referenzbereich (32) lag und sich auch während der weiteren 2-wöchigen Medikation mit GLUCAMETACIN und der sich anschließenden 1-wöchigen Kontrolltherapie ohne GLUCAMETACIN nicht veränderte.

c.) Plättchenaggregation (PAT I) nach Breddin

Im Plättchenaggregationstest (PAT I) gelten die Stufen I und II als normal, die Stufen III - V als pathologisch erhöht. Gerade bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien, wie sie in der Mehrzahl der Fälle für die vorliegende Studie zur Auswertung kamen, wird gehäuft ein pathologisch erhöhter PAT gefunden. Dies war auch bei dem vorhandenen Patientenkollektiv der Fall, in beiden Prüfkollektiven lag der Test vor Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten im Bereich pathologisch erhöhter Werte (Mediane: 4.5 bei der GLUCAMETACIN -, 4.0 bei der PLACEBO - Gruppe). Jeweils ein Patient in beiden Behandlungsgruppen (Nr. 6 in der GLUCAMETACIN-Gruppe, Nr. 15 in der PLACEBO-Gruppe) zeigte während der gesamten Studiendauer einen normalen PAT - der Ausgangswert für Patient Nr. 15 war allerdings pathologisch, ging dann aber in den Normalbereich.

Nach Betrachtung aller auswertbaren Fälle (11 unter GLUCAMETACIN, 12 unter PLACEBO) war keine Änderung der Thrombocytenaggregation in beiden Behandlungsgruppen nachweisbar (Tabelle 12).

Bei Beurteilung nur der 10 GLUCAMETACIN - bzw. 9 PLACEBO-Patienten, die während der gesamten Untersuchungszeit befundet werden konnten, zeigte sich im GLUCAMETACIN-Kollektiv bereits nach 7 Tagen ein deutlicher Abfall des Plättchenaggregationstests (PAT I, Tabelle 9) in den Normalbereich, nach 3-wöchiger Behandlung mit GLUCAMETACIN wurde jedoch wieder ein leichter Anstieg in den pathologischen Bereich beobachtet, am 28. Tag war der pathologische Ausgangswert wieder erreicht. In dem PLACEBO-Kollektiv war diese Änderung nicht so gravierend, während des gesamten Untersuchungszeitraumes blieb der Plättchenaggregationstest (PAT I) pathologisch (Tabellen 9 und 13).

Trotz dieser individuell leicht variierenden Resultate zwischen beiden Medikationen kann dieses Ergebnis dennoch als Ausdruck einer nicht vorhandenen klinisch relevanten Hemmung der Thrombocytenaggregation unter GLUCAMETACIN-Behandlung angesehen werden.

d.) PHENPROCOUMON - Verbrauch (mg / die)

Wie schon bei den Ergebnissen für die Thromboplastinzeiten gesehen, kam es dort zu keinen klinisch rele-

vanten Unterschieden. Dementsprechend verhielt sich auch der PHENPROCOUMON-Verbrauch: es waren nur die üblichen geringfügigen Dosis-Korrekturen zur Erhaltung des therapeutisch gewünschten Niveaus der Quick-Werte während der Behandlungsperiode unter beiden Medikationen notwendig. Bei Berechnung der mittleren Tagesmengen für jeden einzelnen Patienten innerhalb einer Behandlungswoche ergaben sich nur ganz geringfügige Schwankungen, ein relevanter Unterschied zwischen dem GLUCAMETACIN-Kollektiv und der PLACEBO-Gruppe konnte nicht beobachtet werden (Tabellen 6 und 8). Auch in der letzten Woche nach Beendigung der GLUCAMETACIN- bzw. PLACEBO-Verabreichung war keine Veränderung des PHENPROCOUMON-Verbrauches zu erkennen (Tabellen 6 und 8).

Selbst bei Betrachtung jedes einzelnen Falles war bei keinem Patienten weder unter GLUCAMETACIN noch unter PLACEBO eine Änderung des PHENPROCOUMON-Verbrauches zu beobachten. Mit der anschließend durchgeführten Varianz-Analyse mit den über die vier Untersuchungszeitpunkte während der 3-wöchigen Behandlung vollständigen Daten wurden o.a. Aussagen noch einmal bestätigt, es konnten sowohl zwischen den Behandlungen als auch zwischen den Beobachtungswochen keine signifikanten Unterschiede in der PHENPROCOUMON-Dosierung festgestellt werden.

e.) Nebenwirkungen

Tabelle 14 gibt eine ausführliche Darstellung über alle während der Studie aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen. Insgesamt klagten 8 der 26 in die Studie einbezogenen Patienten u.a. vorwiegend über gastrointestinale, aber auch zentralnervös bedingte Beschwerden. Dabei war festzustellen, daß diese Symptome sich äußerst ungleich auf beide Behandlungsgruppen verteilten mit deutlichem Überwiegen im PLACEBO-Kollektiv. 4 Patienten aus der PLACEBO-Gruppe und 1 Patient unter GLUCAMETACIN-Therapie mußten wegen dieser Nebenwirkungen vorzeitig aus der Studie ausscheiden (A, Tabelle 14). Tabelle 3 zeigt die gesamte Ausfallquote aller in die Studie einbezogenen Patienten, es kam zu insgesamt 7 Therapieabbrüchen, davon 1 unter GLUCAMETACIN und 6 unter PLACEBO. Während der Studie stellte sich noch ein interessanter Therapieerfolg ein, der in Bezug auf die Wirksamkeit von GLUCAMETACIN eine Rolle spielen könnte. Ein Patient, der seit mehreren Jahren an ausgeprägten HWS- und LWS-Beschwerden mit rezidivierenden therapieresistenten Schmerzen litt, gab nach 14-tägiger Behandlung mit GLUCAMETACIN eine vollkommene Beschwerdefreiheit an.

V. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien wird durch eine Cumarin-Therapie eine steuerbare plasmatische Hypokoagulabilität bewirkt (13). Infolge Wechselwirkungen zwischen Cumarin-Derivaten und anderen notwendigerweise simultan verabreichten Substanzen, wie z.B. Pyrazol-Derivaten (15, 18, 31, 46) oder Acetylsalicylsäure (5, 27, 31), kann sich eine verlängerte Blutungszeit einstellen, die für den Patienten zu einer außerordentlichen Gefahr werden kann. Schwere, ja sogar tödliche Blutungen sind bei der gleichzeitigen Anwendung von Cumarin-Abkömmlingen und den antiphlogistisch wirkenden Pyrazolderivaten bereits gesehen und in der Literatur beschrieben worden (15, 18, 46, 51). Die Gründe für diese verstärkte Cumarin-Wirkung liegen u.a. in einer Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung, einer Hemmung der Metabolisierung der Cumarine durch Phenylbutazon (17) oder einer Beeinflussung der Thrombocytenfunktion durch Acetylsalicylsäure und anderer sogenannter nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) (17, 31, 45) infolge ihres Cyclooxigenase-inhibierenden Wirkungsmechanismus (8, 20, 30, 31, 49, 53).

Gerade für diese nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist es besonders wichtig, in entsprechenden Studien nachzuweisen, daß sie keine klinisch relevante Interferenz mit Antikoagulantien vom Cumarin-Typ haben.

Gerade der Patientenkreis mit obliterierenden Angiopathien benötigt heutzutage durch zusätzliche Krankheitserscheinungen eine Kombinationstherapie insbesondere mit nichtsteroidalen Antirheumatika, es muß daher eine kombinierte Behandlung ohne Gefahr für den Patienten empfohlen werden können.

In wissenschaftlichen Studien ist für die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) zwar eine Hemmung der Thrombocytenaggregation in unterschiedlicher Stärke nachgewiesen worden, für einige wiederum, wie z.B. INDOMETACIN (12, 17,32, 54) und ACEMETACIN (21) fanden sich jedoch keine Hinweise für eine klinisch relevante Wechselwirkung mit Cumarin-Derivaten. Bei Kombinationstherapien mit diesen Präparaten sollte jedoch grundsätzlich eine gewisse Zurückhaltung geübt werden, wobei indes eine spezielle Dosisänderung für die Cumarin-Präparate nicht vorgenommen zu werden braucht (17).

Die in dieser vorliegenden Studie untersuchte Substanz GLUCAMETACIN ist ein neues NSAR. Es ist bereits klinischen Prüfungen bei Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises unterworfen worden und hat sich dabei nicht nur als wirksam, sondern auch als besonders verträglich erwiesen (7, 16, 28, 29, 47). Hierbei hat sich durch klinische Beurteilung und Kontrollen der Plasma-Spiegel eine Äquipotenz von 420mg/die GLUCAMETACIN und

150mg/die INDOMETACIN ergeben. Für INDOMETACIN ist seit vielen Jahren eine Inhibierung der Thrombocytenaggregation sowie eine fehlende klinisch relevante Wechselwirkung mit Cumarin-Derivaten bekannt (12, 32) auf Grund o.a. Äquipotenz müßte dieses demnach auch für GLUCAMETACIN gelten.

Bei der Auswertung der Plättchenaggregations-Tests nach Breddin (3), die bis auf je einen Fall in beiden Kollektiven mit Ausgangswerten (Mediane) von 4.5 (GLUCAMETACIN) bzw. 4.0 (PLACEBO) deutlich pathologische Werte zeigten, ergab sich jedoch kein Hinweis auf eine therapeutisch relevante Änderung einer pathologisch erhöhten Thrombocytenaggregation durch GLUCAMETACIN. Für Cumarin-Derivate ist in der Literatur (3) ein gering hemmender Einfluß auf den abnormen PAT beschrieben worden, dieses konnte in der vorliegenden Studie für GLUCAMETACIN weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden.

Insgesamt stehen die Untersuchungsergebnisse für GLUCAMETACIN in deutlicher Übereinstimmung mit entsprechenden Resultaten bei der Therapie mit ACEMETACIN (21) oder TIOXAPROFEN (8) im Unterschied zu den bekannten Wirkungen von Acetylsalicylsäure (3).

Die Studie ergab ferner keinen Anhalt dafür, daß bei Patienten, die unter einer Langzeittherapie mit PHENPROCOUMON stehen, bei gleichzeitiger GLUCAMETACIN-

therapie in einer Dosis von 3 x 140mg/die über 3 Wochen ein meßbarer Einfluß auf die Gerinnungsparameter Thromboplastinwert und Fibrinogen ausgeübt wird, es kommt also zu keinem erhöhten Blutungsrisiko. Nach Literaturangaben (50) darf daher angenommen werden, daß diese nachgewiesene Verträglichkeit auch für die simultane Verabreichung von GLUCAMETACIN und anderen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ gilt.

Eine Woche nach Absetzen der zusätzlichen GLUCAMETACIN- bzw. PLACEBO-Verabreichung wurden die genannten Variablen einer weiteren Untersuchung unterzogen, hierbei wurde ein Rebound-Effekt von GLUCAMETACIN ausgeschlossen.

Einen weiteren positiven Aspekt zeigte diese Doppelblindstudie: im Vergleich mit PLACEBO ließ sich eine deutlich bessere Verträglichkeit von GLUCAMETACIN feststellen. Eine Ursache für das gehäufte Auftreten der Nebenwirkungen im PLACEBO-Kollektiv konnte nicht eindeutig gefunden werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Von November 1981 bis August 1982 wurde an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik (Dir.: Prof. Dr. med. N. Zöllner), München, eine kontrollierte Doppelblindstudie an insgesamt 19 Patienten mit obliterierenden Angiopathien durchgeführt. Diese Patienten standen unter einer Langzeitantikoagulantien-Therapie mit PHENPROCOUMON (Marcumar^{R}) und es sollte eine mögliche Wechselwirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit GLUCAMETACIN festgestellt werden.

Von den 19 Patienten erhielten während 3 Wochen 10 GLUCAMETACIN in einer täglichen Dosis von 3 x 140mg und 9 eine gleichartige PLACEBO-Gabe.

Die zusätzliche Medikation von GLUCAMETACIN ergab - ebenso wie die PLACEBO-Verabreichung - keinen relevanten Einfluß auf den Thromboplastin-Wert (Quick), das Fibrinogen sowie den PHENPROCOUMON-Verbrauch.

Danach ist bei gleichzeitiger Behandlung mit GLUCAMETACIN (420mg/die) und PHENPROCOUMON eine klinisch relevante Interaktion nicht zu fürchten. In der Literatur wird bezüglich der Interaktionen von Cumarinderivaten ein einheitliches Verhalten beschrieben, deshalb ist anzunehmen, daß der erhobene Befund mit großer Wahrscheinlichkeit auch für andere Cumarin-Präparate gilt.

	GLUCAMETACIN	PLACEBO
Originalpackungen	2 4 5 6 8 9 10 11 13[a] 17	1 3 7 12[b] 14[c] 15 16 18[d,x] 19 20[e,x]
nachgereichte Packungen	22[a]	21[b] 23[c] 24[d] 25[e,x] 26[e]

Tabelle 1. Randomisierungsschema
(gleiche Buchstaben bedeuten ersetzte Fälle,
X = ohne Dokumentationsbogen)

	Pat.	Diagnose
GLUCAMETACIN	2	Hyperlipidämie, Polyglobulie, Z.n. Lungenembolie
	4	OA, Diabetes mellitus, Z.n. Infarkt
	5	OA: II a-b, Hypertonie
	6	OA: II b, Hypertonie, Adipositas
	8	OA: II a
	9	chron. venöse Insuffizienz, Hypertonie
	10	Herzinsuffizienz m.abs. Arrhythmie
	11	Angiitis obliterans, Hypertonie
	13	OA: I
	17	OA: II a
	22	OA, Hypertonie
PLACEBO	1	OA, komp. Herzinsuffizienz
	3	OA
	7	OA: II a, Z.n. 2/3 Magenresektion
	12	OA: I - II a
	14	OA: II a
	15	chron. venöse Insuffizienz
	16	OA: II a
	19	OA
	21	OA: II a
	23	OA: II a
	24	OA, lat. Diabetes mell.
	26	OA: II a

Tabelle 2. Diagnosen
(OA = oblit. Angiopathie)

	Pat.	Behandlungs-dauer (Tage)	Grund für Drop out	Ersatz-Pat.
GLUCAMETACIN	13	5	Begleiterscheinungen	22
PLACEBO	12	7	Pat. lehnt ab (Begleiter-scheinungen)	21
	14	4	Begleiterscheinungen	23
	18[X]	1	Begleiterscheinungen (gastrointestinale Beschwerden)	24
	20[X]	1	zurückgezogene Einwilligung	25
	24	6	Begleiterscheinungen	--
	25[X]	1	unzureichende Kooperation des Patienten	26

Tabelle 3. Ausgefallene Patienten
(X = ohne Dokumentationsbogen, persönliche Angaben des Prüfarztes)

		Gesamt	GLUCAMETACIN	PLACEBO
Anzahl	N	23	11	12
Geschlecht	M	21	11	10
	W	2	0	2
Alter	N	23	11	12
	XQ	60.9	65.09	57.08
	S	10.90	7.73	12.24
	XMIN	37.00	52.00	37.00
	XMAX	75.00	75.00	75.00
Gewicht	N	23	11	12
	XQ	78.22	82.91	73.92
	S	10.95	12.34	7.69
	XMIN	61.00	65.00	61.00
	XMAX	102.00	102.00	85.00
Broca-Index	N	23	11	12
	XQ	1.20	1.23	1.17
	S	.10	.10	.10
	XMIN	1.06	1.11	1.06
	XMAX	1.45	1.45	1.31

Tabelle 4. Demographische Angaben zum Patientenkollektiv

	<30	<40	<50	<60	<70	<80	N	XQ	S	XMIN	XMAX
Gesamt M	0	0	3	5	7	6	21	62.4	9.87	44	75
W	0	1	0	1	0	0	2	45.5	12.02	37	54
Ges.	0	1	3	6	7	6	23	60.9	10.90	37	75
GLUCAMETACIN											
M	0	0	0	2	6	3	11	65.1	7.73	52	75
Ges.	0	0	0	2	6	3	11	65.1	7.73	52	75
PLACEBO M	0	0	3	3	1	3	10	59.4	11.46	44	75
W	0	1	0	1	0	0	2	45.5	12.02	37	54
Ges.	0	1	3	4	1	3	12	57.1	12.24	37	75

Tabelle 5. Altersverteilung

Zeit / Behandlung	Vorwert	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28. Tag
GLUCAMETACIN (n=10)	23.2	21.8	20.4	20.4	23.0
PLACEBO (n=9)	21.6	22.1	19.7	19.4	21.4

Tabelle 6. Quick-Wert (%)

Zeit / Behandlung	Vorwert	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28. Tag
GLUCAMETACIN (n=10)	294.7	277.9	286.8	284.7	328.2
PLACEBO (n=9)	277.4	271.4	277.1	277.4	280.6

Tabelle 7. Fibrinogen (mg %)

Zeit / Behandlung	Vorwert	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28. Tag
GLUCAMETACIN (n=10)	2.72	2.71	2.68	2.59	2.61
PLACEBO (n=9)	2.64	2.6	2.55	2.57	2.53

Tabelle 8. Phenprocoumonverbrauch (mg / die)

Zeit / Behandlung	Vorwert	7. Tag	14. Tag	21. Tag	28. Tag
GLUCAMETACIN (n=10)	4.1	2.2	2.2	3.0	3.3
PLACEBO (n=9)	4.1	3.9	3.9	3.6	4.1

Tabelle 9. PAT I
(Plättchenaggregationstest n. BREDDIN)
Mediane

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
A				
N	11	11	10	10
X	23.45	22.82	20.40	20.40
S	4.27	5.49	4.06	4.60
XMIN	19.00	15.00	14.00	13.00
XMAX	31.50	33.00	26.00	28.00
	A = GLUCAMETACIN			

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
B				
N	12	12	9	9
X	21.79	22.67	19.67	19.44
S	3.63	2.99	2.60	3.00
XMIN	18.00	18.00	16.00	14.00
XMAX	31.00	29.00	25.00	25.00
	B = PLACEBO			

Tabelle 10. Quickwert (%) - Kenngrößen

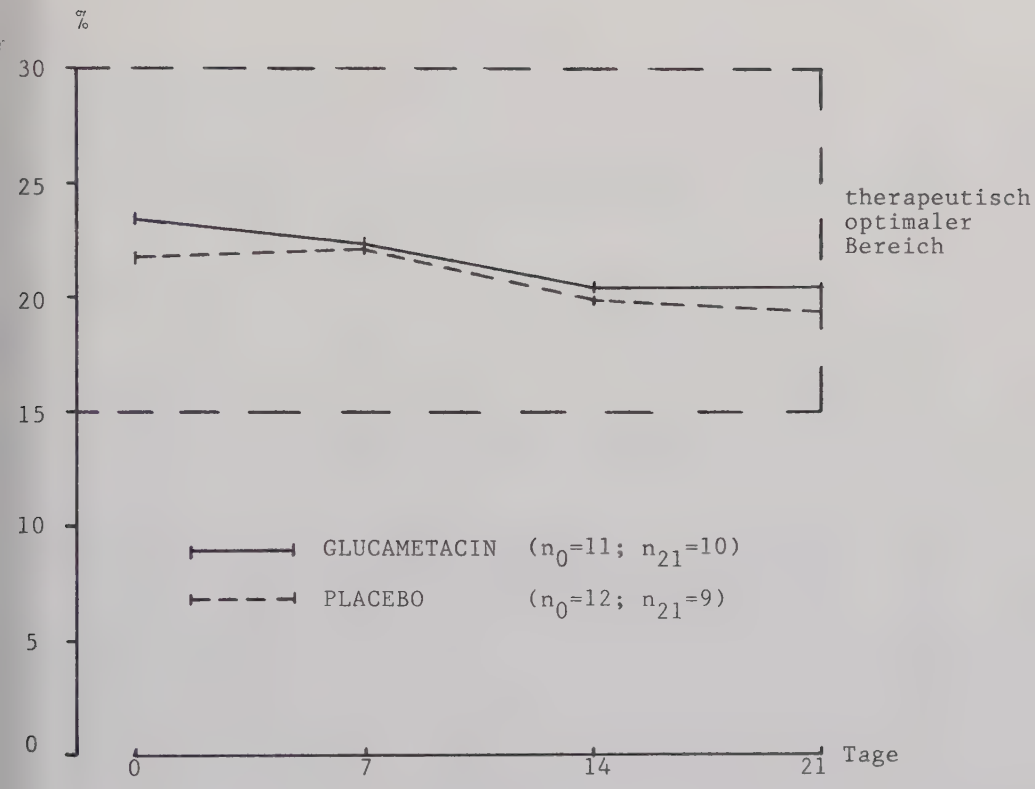


Abb. 1 Quickwert (Mittelwerte)

	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
A				
N	11	11	10	10
X	294.55	276.09	286.80	284.70
S	32.38	45.50	75.90	72.83
XMIN	228.00	212.00	198.00	208.00
XMAX	346.00	377.00	455.00	455.00
	A = GLUCAMETACIN			
	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
B				
N	12	12	9	9
X	285.08	284.67	277.11	277.44
S	43.28	54.74	64.58	58.20
XMIN	209.00	180.00	166.00	185.00
XMAX	348.00	359.00	368.00	350.00
	B = PLACEBO			

Tabelle 11. Fibrinogen (mg %)
Kenngrößen

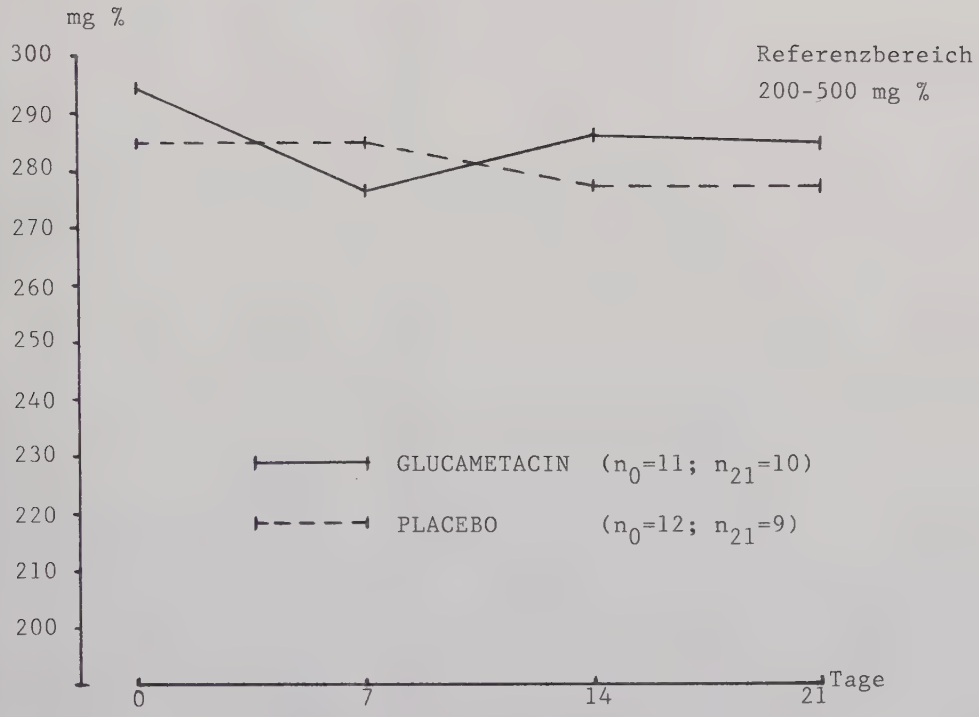


Abb. 2 Fibrinogen (Mittelwerte)

	GLUCAMETACIN						PLACEBO					
	I	II	III	IV	V	Σ	I	II	III	IV	V	Σ
Tag 0	1	0	1	3	6	11	0	1	1	3	7	12
Tag 7	2	6	2	1	0	11	0	2	0	4	6	12
Tag 14	3	4	2	0	1	10	1	1	0	4	3	9
Tag 21	2	1	4	1	2	10	1	2	1	2	3	9

Tabelle 12. Plättchenaggregationstest (PAT n. BREDDIN)

Medikation	gebessert	konstant	verschlecht.	n
GLUCAMETACIN	6	2	2	10
PLACEBO	4	4	1	9

Tabelle 13. Änderungen im Plättchenaggregationstest (PAT) nach 21-tägiger Behandlung

	Pat.	Begleiterscheinungen (Beob. Tage)	Bemerkungen
GLUCAMETACIN	2	RR-Erhöhung (7)	
	13A	Bauchschmerz, Völlegefühl (5)	
PLACEBO	12A	Völlegefühl, Brechreiz (7) Schlafstörungen (7)	
	14A	Schweißausbruch (4) Taubheit li. Gesichtshälfte	unauffällige körperliche Untersuchung
	15	Herpes labialis (12,19) weicher Stuhlgang (12,19)	auch noch bei Tag 28 nicht mehr bei Tag 28 Erscheinungen psych. überlagert
	18A	gastrointestinale Beschw. (1)	kein Dokumentationsbogen vorhanden
	19	Kopfschmerzen (7-21)	nicht mehr bei Tag 28
	24A	Magenschmerzen, Druckgefühl (3,6)	

Tabelle 17. Begleiterscheinungen
A = Abbruch

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, K.R.H.: A clinical and pharmacokinetic study of indomethacin in standard and slow release formulations
Br. J. clin. Pharmac. 14. 2: 286 (1982)

2. AZARNOFF, D.L.: Drug interactions: Clinical significance
Clin. Pharmacol Ther. 16. 5: 986 (1974)

3. BREDDIN, K.: Reversible and irreversible Plättchenaggregation in: K. Breddin "Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten".
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart New York, 1968, S. 112

4. BRUHN, H.D.: Antikoagulation und Fibrinolyse bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen
Therapiewoche 29. 27: 4503 (1979)

5. BUCHANAN, G.R., MARTIN, V., LEVINE, P.H., SCOON, K., HANDIN, R.J.:
The Effects of "Anti-platelet" Drugs on Bleeding Time and Platelet Aggregation in Normal Human Subjects
Am. J. Clin. Pathol. 68. 3: 355 (1977)

6. CLAUSS, A.: Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens
Acta haemat. 17. 237 (1957)

7. COLOMBO, B., CARRABBA, M., PARAESCE, E.:
GLUCAMETACIN in the treatment of rheumatoid arthritis and arthrosis
Clin. Trial. J. 15. 3: 66 (1978)

8. DEUTSCH, E., MÖRZ, R.:
Wirkung von Tioxaprofen auf die Thrombozytenfunktion
Arzneim.-Forsch. 32. 4: 388 (1982)

9. EMORI, H.W.: Indomethacin serum concentrations in man Effects of dosage, food and antacid
Ann. rheum. Dis. 35. 4: 333 (1976)

10. ESER, A.: Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht. Zu den Zulässigkeitsvoraussetzungen des Arzneimittelgesetzes
Internist 23. 4: 218 (1982)

11. FLOWER, R.J.: Analgesic-Antipyretics and Anti-inflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout
in: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics
Macmillan Publishing Co., Inc., New York
6th edit., S. 682 (1980)

12. FROST, H., HESS, H.:
Gleichzeitige Verabreichung von Indometacin und Antikoagulantien
in: R. Heister, H.F. Hofmann (Hrsg.) Die Entzündung, Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966), S. 374

13. GERHARTZ, H.:
Die Blutgerinnung
in: H. Frhr. Von Kress (Hrsg.) Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik
J.F. Bergmann Verlag, München, 1966, 69. Aufl.: 595

14. GOEBEL, K.M.:
Essai comparatif en double insu du pirprofène, de l'indométacine et d'un placebo dans la polyarthrite rhumatoide
La Nouvelle Presse Médicale 11. 33: 2482 (1982)

15. GOOSSENS, N.:
in: G.H. Fallet, T.L. Fischer (Hrsg.) Selected Therapeutic Problems in Rheumatoid Arthritis. Fortschritte der Klinischen Pharmakologie
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1974, Bd. 6, S. 12

16. GORDILLO CORTES, G.:
GLUCAMETACIN, clinical trial
Vortrag anl. 15. Internat. Rheumatol.-Kongress, Paris, 21.-27.6. 1981

17. GUGLER, R.: Arzneimittelwechselwirkungen in der Therapie mit Cumarin-Derivaten
Internist 20. 5: 238 (1979)

18. GUGLER;R., DENGLER, H.J.:
Arzneimittelinteraktionen mit oralen Antikoagulantien vom Cumarintyp
Klin. Wschr. 51: 1081 (1973)

19. HELLEBERG, L.: Clinical Pharmacokinetics of Indomethacin
Clin. Pharmacokin. 6. 4: 245 (1981)

20. HESS, H.: Die Bedeutung der Thrombozyten bei der Entstehung und Behandlung arterieller Zirkulationsstörungen
Therapiewoche 29. 27: 4495 (1979)

21. HESS, H., KOEPPEN, R.:
Kontrollierte Doppelblindstudie zur Frage einer möglichen Interferenz von Acemetacin mit einer laufenden Antikoagulantien-Therapie
Arzneim.-Forsch. 30. 8a: 1421 (1980)

22. HÖRGER, I.: Doppelblinde Studie zur Bestimmung der therapeutischen Wirksamkeit und Verträglichkeit von GLUCAMETACIN im Vergleich zu Indometacin
Bericht D 13683-75030 v. 21.01.1983

23. HÖRGER, I.: Doppelblind-Studie mit zwei unterschiedlichen Dosierungsschemata von GLUCAMETACIN bei Patienten mit entzündlichen Gelenkerkrankungen
Bericht D 13683-75016 v. 02.02.1983

24. HÖRGER, I.: Doppelblind-Studie mit 2 unterschiedlichen Dosierungsschemata von GLUCAMETACIN bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen
Bericht D 13683-75020 v. 07.02.1983

25. HUSKISSON, E.C.: Directions in the Development of New Drugs for Pain
Europ. J. Rheumatol. Inflammat. 4. 4: 486 (1981)

26. KUKOVETZ, W.R.: Pharmakokinetische Untersuchung von GLUCAMETACIN-Kapseln und Suppositorien am Menschen (gesunde männl. Probanden)
Bericht D 13683-75033 v. 15.05.1979

27. MARX, R.: Beeinflussung der Thrombozytenfunktion
Therapiewoche 30.27:4666 (1980)

28. MIRELLI, E.: Clinical double blind cross-over study comparing the tolerance of glucametacine and indometacine
Vortrag anl. 15. Internat.Rheumatol.-Kongress, Paris, 21.-27.6. 1981

29. MIZRAJI, M.: Glucamethacine (Teoremin) in the treatment of arthrosis. Double-blind cross-over research versus indomethacine
Vortrag anl. 15. Internat.Rheumatol.-Kongress, Paris, 21.-27.6. 1981

30. MLCZOCH, J.: Prostaglandine und Thrombozytenfunktion
Wien. Med. Wschr. 130. Suppl 63:6(1980)

31. MORSE, E.E.: Effects of Drugs on Platelet Funktion
Ann. Clin. Laborat.Science 7.1: 68(1977)

32. MÜLLER, G., ZOLLINGER, W.:
Der Einfluss von Indometacin auf die Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung der Inteferenz mit Antikoagulantien
in: R.Heister, H.F.Hofmann (Hrsg.)
Die Entzündung, Grundlagen und pharmakologische Beeinflussung
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1966), S. 376

33. NIEBCH, G.: Anwendung eines Bestimmungsverfahrens für D 13683 im Human-Plasma
Bericht D 13683-70012 vom 10.10.1979

34. NIEBCH, G.: Orientierende Untersuchungen zum Metabolismus von D 13683 bei der Ratte
Bericht D 13683-70008 vom 20.06.1979

35. NIEBCH, G.: Strukturaufklärung von D 13683-Metaboliten aus dem Urin von Ratte und Hund
Bericht D 13683-70010 vom 30.08.1979

36. NIEBCH, G.: Untersuchung des Metabolismus von ^{14}C-D-13683 beim Menschen
Bericht D 13683-70011 vom 30.08.1979

37. NIEBCH, G.: Untersuchung der relativen Bioverfügbarkeit von Indometacin aus den drei Glucametacin-Formulierungen Teoremac^{R}, Teoremat^{R} und Teorema^{R} im Vergleich zu Amuno^{R} bei 8 gesunden Probanden
Bericht D 13683-70017 vom 01.02.1982

38. NIEBCH, G.: Identifizierung von Indometacin als Glucametacin-Metabolit im Humanplasma mittels Gaschromatografie/Massenspektrometrie
Bericht D 13683-70020 vom 30.04.1982

39. NIEBCH, G.: Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von Indometacin aus Teoremac^{R}-Kapseln gegenüber Amuno^{R}-Kapseln beim Menschen
Bericht D 13683-70013 vom 16.10.1979

40. NIEBCH, G.: Pharmakokinetische Untersuchung mit Glucametacin bei gesunden Probanden - Kumulation, steady-state, Eliminationshalbwertzeit
Projekt-Nr.: 136832237
Bericht D 13683-70019 vom 30.04.1982

41. NIEBCH, G.: Bestimmung der Indometacin-Spiegel bei Patienten nach 4-wöchiger Therapie mit Glucametacin (3 x 140 mg-Kapseln) bzw. Amuno^{R} (3 x 50 mg-Kapseln)
Bericht D 13683-70018 vom 01.04.1981

42. NIEBCH, G.: Bestimmung der Indometacin-Spiegel im Plasma von Patienten nach 4-wöchiger Glucametacin-Therapie mit zwei unterschiedlichen Dosierschemata (3 x 140 mg-Kapseln bzw. 2 x 210 mg Kapseln
Bericht D 13683-70021 vom 18.05.1982

43. ORME, M.L'E.: Plasma concentrations and therapeutic effect of anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs
Pharmac. Ther. 16: 167 (1982)

44. PATON, T.W.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Can. Pharm. J. 115. 4: 124 (1982)

45. PATSCHEKE, H.: Selektive Aggregationshemmung - Ein neues Konzept für Hemmstoffe der Thrombozytenfunktion
Klin. Wschr. 59. 9: 451 (1981)

46. PESTALOZZI, H., CLAUSS, A., SIEGG,A.:
Retardwirkung von Butazolidin auf die Antikoagulantien vom Dicumaroltyp
Helvetica Medica Acta - Series A 23. 4/5: 589 (1956)

47. PETERA, P., TAUSCH, G., BRÖLL, H., EBERL, R.:
Double blind trial involving: Teorema^{R}, a new antirheumatic, vs. indometacin in rheumatoid diseases
Int. J. Clin. Pharmacol. 15. 12:581 (1977

48. RHYMER, A.R.: Indometacin
in: E.C. Huskisson (guest ed:
Clinics in Rheumatic Disease:
Anti-Rheumatic Drugs,
5. 2: 541 (1979)
W.B. Saunders Co. Ltd., Londc

49. RITTER, J.M.: Placebo-controlled, double-b
clinical trials can impede m
progress
Lancet I. 8178: 1126 (1980)

50. SCHENK,H., KLEIN, G., HARALAMBUS, I., GOEBEL, R.
Coumarintherapie unter dem A
rheumaticum Sulindac
Zschr.Rheumatol. 39. 3/4: 102

51. SIGG, A., PESTALOZZI, H., CLAUSS, A., KOLLER, F.
Verstärkung der Antikoagulan
wirkung durch Butazolidin
Schweiz.Med.Wschr. 86:1194 (1

52. SMYTH, C.J.: Antirheumatic Drugs: Clinica
Pharmacological and Therapeu
Aspects
Drugs 10: 394 (1975)

53. STRAUB, P.W. Das Plättchenhemmer-Problem
Schweiz.Med.Wschr. 111. 14:478 (1981)

54. VESELL, E.S., PASSANANTI, G.Th., JOHNSON, A.O.:
Failure of Indomethacin and Warfarin
to Interact in Normal Human Volunteers
J. Clin. Pharmacol. 15.:486 (1975)

LEBENSLAUF

Am 23. Dezember 1948 wurde ich als Sohn des Pfarrers Alfred Klatt und seiner Ehefrau Käte, geb. Enders, in Bad Nenndorf geboren. Ich war das vierte Kind meiner Eltern.

Ostern 1955 wurde ich in die Volksschule Bad Nenndorf eingeschult. Nach vierjähriger Volksschulzeit bestand ich im Frühjahr 1959 die Aufnahmeprüfung am Ratsgymnasium zu Hannover. Ostern 1960 wurde ich auf die Leibnizschule umgeschult. Hier legte ich im Sommer 1969 mein Abitur ab.

Am 1. Juli 1969 begann meine 18-monatige Bundeswehrzeit. Ich entschloß mich für die Laufbahn zum Reserveoffizier, mit dem Dienstgrad "Fähnrich d. R." wurde ich mit Ablauf des 31. Dezember 1970 aus der Bundeswehr entlassen.

Nach mehrmaligen erfolglosen Bewerbungen zum Medizinstudium nahm ich zum Sommersemester 1972 das Studium der Naturwissenschaften an der Universität München auf. Zum Sommersemester 1973 bekam ich dann die Zulassung zum Studium der Medizin an derselben Universität.

Am 24. Oktober 1980 bestand ich den mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung vor der Prüfungskommission an der Universität München, seit dem 16. Februar 1981 bin ich als Assistenzarzt beim Landratsamt Rottal-Inn angestellt.

Im September 1978 habe ich geheiratet, am 22. Dezember 1982 wurde unsere Tochter Franziska geboren.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H. Hess für die freundliche Überlassung des Themas und die unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei dem Kollegen Dr. H. Stiegler für die ausgezeichnete Assistenz.